



## Revisión breve

# Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad renal crónica

Lara Belmar Vega\*, A.L.M. de Francisco, Jairo Bada da Silva, Luis Galván Espinoza y Gema Fernández Fresnedo

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 29 de marzo de 2016

Aceptado el 29 de agosto de 2016

On-line el 9 de diciembre de 2016

#### Palabras clave:

Anticoagulantes orales

Fibrilación auricular

Enfermedad renal crónica

#### Keywords:

Oral anticoagulants

Atrial fibrillation

Chronic kidney disease

### R E S U M E N

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen tendencias hemorrágicas y trombóticas, por lo que la indicación de anticoagulación ante la aparición de fibrilación auricular (FA) es compleja. La FA es la arritmia cardíaca crónica más frecuente, siendo el tromboembolismo y el ictus isquémico en particular las complicaciones más importantes. En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos anticoagulantes orales que han mostrado superioridad respecto a los clásicos antagonistas de la vitamina K (AVK) en la prevención de ictus, embolismo sistémico y riesgo de sangrado, constituyendo una alternativa eficaz a ellos.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### New oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease

### A B S T R A C T

Patients with chronic kidney disease (CKD) develop bleeding and thrombotic tendencies, so the indication of anticoagulation at the onset of atrial fibrillation (AF) is complex. AF is the most common chronic cardiac arrhythmia, and thromboembolism and ischemic stroke in particular are major complications. In recent years, new oral anticoagulant drugs have been developed, and they have shown superiority over the classical AVK in preventing stroke, systemic embolism and bleeding risk, constituting an effective alternative to those resources.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [belmarvega@outlook.es](mailto:belmarvega@outlook.es) (L. Belmar Vega).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.08.006>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan un problema difícil de resolver en la práctica clínica diaria. Por un lado tienen una tendencia hemorrágica debido a una alteración de la hemostasia primaria, consecuencia de una disfunción plaquetaria y una alteración de la interacción plaqueta-subendotelio<sup>1</sup>, y por otro, una tendencia trombótica motivada por múltiples factores, como daño endotelial, aumento de factores de coagulación y disminución de proteínas fibrinolíticas<sup>2</sup>. Por consiguiente, la indicación de anticoagulación ante la aparición de fibrilación auricular (FA) es compleja, y aún más ante la aparición de nuevos anticoagulantes orales que difieren en su farmacocinética renal.

El objetivo de esta contribución es clarificar las decisiones sobre la anticoagulación o no en un paciente con ERC que desarrolla FA y cuál sería el mejor fármaco anticoagulante en cada caso.

## Epidemiología y factores predisponentes de la fibrilación auricular en enfermedad renal crónica

La FA es la arritmia cardíaca crónica más frecuente y su prevalencia en la ERC es 10-20 veces mayor que en la población general<sup>3</sup>. De hecho, la FA y la ERC coinciden muy frecuentemente: un tercio de los pacientes con FA tienen ERC, y el 15% de los pacientes con ERC parecen tener FA<sup>4</sup>. En pacientes en hemodiálisis estudiados con Holter la frecuencia de FA llega hasta el 27%. No se tiene datos precisos en pacientes con ERC que no están en diálisis (tabla 1).

Los pacientes con ERC presentan un riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular y, al mismo tiempo y en sentido opuesto, la prevalencia de ERC es mayor en personas con enfermedad cardiovascular que en la población general, lo que se asocia a un peor pronóstico. En concreto, predisponen a la aparición de FA factores como: calcificación vascular y valvular, hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones hidroelectrolíticas durante la sesión de diálisis e hiperactividad del sistema renina angiotensina (RAAS). Recientemente un estudio ha demostrado que la inhibición del RAAS con IECA y/o ARA2 es efectiva en la prevención primaria de la FA en pacientes en diálisis<sup>5</sup>.

## Riesgo de ictus en enfermedad renal crónica

Las complicaciones más importantes de la FA son el tromboembolismo y el ictus isquémico en particular, que suelen resultar más graves en cuanto a discapacidad residual, así como a mortalidad a corto y a medio plazo<sup>6</sup>. La incidencia

de ictus es mayor entre los pacientes en hemodiálisis que en la población general. En un estudio realizado en nuestro servicio de Nefrología en el Hospital Universitario Valdecilla, en Santander, la incidencia acumulada de accidentes cerebrovasculares fue del 5,8%. La tasa de incidencia en el primer año en hemodiálisis fue un 6,5% superior a la media observada a lo largo de todo el período estudiado<sup>7</sup>. Murray et al.<sup>8</sup> observaron que el número de ictus en el primer mes en hemodiálisis incrementaba su incidencia hasta 7 veces. Lo mismo hemos encontrado nosotros en una base de datos europea de pacientes en hemodiálisis<sup>9</sup>. No están claras las razones de este aumento de incidencia en los primeros momentos de la hemodiálisis, habiéndose señalado como posibles factores la disminución de la perfusión cerebral y la velocidad del flujo sanguíneo o el incremento, en pacientes tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA), de la viscosidad y la resistencia vascular que pueden originar incrementos de la presión sanguínea. En la base de datos americana USRDS, la incidencia de ictus fue del 15,1% en hemodiálisis, del 9,6% en pacientes con ERC pero no en hemodiálisis y del 2,6% en pacientes sin ERC<sup>10</sup>. Vázquez et al.<sup>11</sup>, en Jaén, encontraron complicaciones tromboembólicas del 24% por año en pacientes en diálisis en FA comparados con 5% en pacientes con ritmo sinusal. En la USRDS<sup>10</sup> se reporta un 80% más de posibilidades de ictus isquémicos en pacientes con FA con similar incidencia de ictus hemorrágicos. La presencia de ictus aumenta claramente la mortalidad en pacientes con ERC comparados con aquellos sin ERC<sup>3</sup>.

## Riesgo de ictus en enfermedad renal crónica con fibrilación auricular, índice CHA2DS2-VASc vs riesgo de sangrado, índice HAS-BLED

Entre los factores asociados a ictus, en nuestro servicio encontramos diabetes, infarto de miocardio o angina de pecho, hipertensión, arteriosclerosis/clauidicación intermitente y antecedentes de accidente cerebrovascular antes de la hemodiálisis<sup>7</sup>. Sin embargo, no encontramos la FA como factor asociado, al igual que otros trabajos más recientes<sup>12</sup>, pero posiblemente por no diferenciar ictus isquémico de ictus hemorrágico. En la guía de práctica clínica 2014 de la American Heart Association<sup>13</sup> se recomienda (1B) el índice CHA2DS2-VASc para evaluación del riesgo de ictus en pacientes en FA. Podemos observar que los pacientes renales tienen en su mayoría un riesgo elevado de ictus<sup>14</sup> (tabla 2). Igualmente, podemos observar que los pacientes renales tienen un riesgo de sangrado elevado según el score HAS-BLED<sup>15</sup> (tabla 3).

## Nuevos anticoagulantes orales

En los últimos años la investigación se ha centrado en el desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes orales (NACO), con amplio margen terapéutico, escasa variabilidad, susceptibles de administrarse con una dosis fija, sin necesidad de controles dada su corta vida media y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, con pocas interacciones y un grado variable de eliminación renal.

**Tabla 1 – Prevalencia de fibrilación auricular<sup>3</sup>**

Población general < 60 años:	1%
Población general > 80 años:	8%
Pacientes en diálisis Peritoneal	7%
Pacientes en hemodiálisis	13%-27%

**Tabla 2 – Índice CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para valoración del riesgo de ictus en fibrilación auricular**

	Factor	Puntos
C	Insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción sistólica del VI	1
H	Hipertensión arterial	1
A <sub>2</sub>	Edad > 75 años	2
D	Diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub>	Ictus, AIT o tromboembolismo	2
V	Enfermedad vascular (IAM previo, arteriopatía periférica, placa aórtica)	1
A	Edad 65-74 años	1
Sc	Sexo femenino	1

AIT: accidente isquémico transitorio; IAM: infarto agudo de miocardio; VI: ventrículo izquierdo.

Máximo: 9 puntos. Riesgo bajo: 0; riesgo intermedio: 1; riesgo alto ≥ 2.

Fuente: Camm et al.<sup>14</sup>.

Uno de los principales inconvenientes de los NACO era la ausencia de agentes específicos eficaces para revertir su efecto anticoagulante. Recientemente ha hecho su aparición el idarucizumab<sup>16</sup>, un agente de reversión específico para dabigatrán, indicado en pacientes adultos que precisan una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes y en el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas. Para el resto de NACO se esperan próximamente nuevos agentes específicos de reversión.

El otro gran inconveniente radica en que los NACO son más caros que los antagonistas de la vitamina K (AVK), si bien su costo tiende a disminuir ante la llegada al mercado de nuevos medicamentos y el menor riesgo de eventos tromboembólicos y riesgo de sangrado, por lo que proporcionan una alternativa rentable en comparación con los AVK.

En la actualidad existe un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y 3 inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), con indicaciones aprobadas en profilaxis y tratamiento antitrombótico en diferentes situaciones, que han demostrado un beneficio-riesgo favorable en diversas condiciones clínicas en las que está indicada la anticoagulación<sup>17</sup>. La utilización de estos NACO de acción directa se asocia con beneficios e inconvenientes respecto del uso de AVK, pero quizás uno de los aspectos más interesantes que clarificar es su utilización en pacientes con ERC.

**Tabla 3 – Estimación del riesgo de sangrado: HAS-BLED**

	Características clínicas	Puntos
H	Hipertensión sistólica ≥ 160 mmHg	1
A	Insuficiencia renal y/o hepática (1 punto cada una)	1 o 2
S	Ictus	1
B	Sangrado mayor o predisposición al mismo	1
L	INR lábil (< 60% en rango terapéutico)	1
E	Edad > 65 años	1
D	Drogas o alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2

INR: international normalized ratio (ratio normalizada internacional).

Máximo: 9 puntos. Puntuación ≥ 3 indica «alto riesgo».

Fuente: Pisters et al.<sup>15</sup>.

Según concluye el estudio RE-LY<sup>18</sup>, dabigatrán a dosis de 110 mg 2 veces al día (D110) se demostró superior a warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica, presentando menor riesgo hemorrágico. A dosis de 150 mg 2 veces al día (D150) fue superior a warfarina en la reducción de ictus o del embolismo sistémico, sin diferencias significativas en hemorragias mayores y con mayor riesgo de hemorragias digestivas. Igualmente se constató un aumento no significativo de infartos de miocardio con ambas dosis de dabigatrán. El estudio ROCKET AF<sup>19</sup> indica que rivaroxabán, a dosis de 20 mg, frente a warfarina, no fue inferior en la prevención del ictus o de la embolia sistémica. Tampoco mostró diferencias en el riesgo de hemorragia mayor, aunque sí menor ocurrencia de hemorragia intracraneal y fatal. El estudio ARISTOTLE<sup>20</sup> refleja que apixabán a dosis de 5 mg 2 veces al día mostró superioridad frente a warfarina en la prevención de ictus, de embolia sistémica y de sangrado mayor. Por su parte, el estudio AVERROES<sup>21</sup> reflejó idéntica superioridad de apixabán respecto del ácido acetilsalicílico (AAS).

Por último, según el estudio ENGAGE AF-TIMI 48<sup>22</sup>, edoxabán a dosis de 60 mg no fue inferior a warfarina en la prevención de ictus y de embolia sistémica. Respecto al sangrado mayor, así como en hemorragia intracraneal y otros tipos de sangrado, edoxabán (30/60 mg) mostró una reducción significativa del riesgo en comparación con el grupo de warfarina. Las tablas 4 y 5 resumen las principales características de los 4 estudios principales que recogen la evidencia clínica de la eficacia de estos NACO.

## Evidencias de eficacia y seguridad

Tras su comercialización y varios años de uso se han publicado diversos estudios sobre su eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual, que en su mayoría vienen a ratificar las conclusiones de los estudios que sustentan la evidencia clínica de estos NACO.

Una revisión sistemática y metaanálisis de Miller et al.<sup>23</sup> asigna a los NACO (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán vs. warfarina) una reducción del riesgo para todas las causas de ictus y embolia sistémica, accidente cerebrovascular isquémico y no identificado, accidente cerebrovascular hemorrágico, todas las causas de mortalidad y la mortalidad vascular. Igualmente se asociaron con un menor riesgo de hemorragia intracraneal. Sin embargo, los datos sobre hemorragia grave y hemorragia digestiva no fueron concluyentes.

Un metaanálisis de los 4 ensayos principales de Ruff et al.<sup>24</sup> constató que los NACO, en comparación con warfarina, reducen significativamente la tasa de accidente cerebrovascular y la embolia sistémica. Sin embargo, salvo la excepción de apixabán, los NACO se asociaron con un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal. Otro reciente metaanálisis determina, excepto para D110 y edoxabán 30 mg, la superioridad de los NACO frente a los AVK en el objetivo primario de eficacia de reducción de ictus-embolismo; apixabán y edoxabán presentaron un menor número de eventos de sangrado que D150, rivaroxabán y AVK. Sin embargo, D110 y D150 se asociaron con una incidencia mayor de infarto de miocardio en comparación con apixabán, edoxabán 60 mg y rivaroxabán<sup>25</sup>. Si bien algunos otros estudios asocian al dabigatrán con un aumento

**Tabla 4 – Principales características de los ensayos clínicos de fase III en la prevención embólica en pacientes con fibrilación auricular no valvular**

	RE-LY (Dabigatrán)	ROCKET AF (Rivaroxabán)	ARISTOTLE + AVERROES (Apixabán)	ENGAGE AF-TIMI 48 (Edoxabán)
Nombre comercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
Mecanismo de acción	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	Sí	No	No	No
Autorización EMA	18/03/2008	30/09/2008	18/05/2011	19/06/2015
Medicamento de control	Warfarina (INR 2-3) TTR 64%	Warfarina (INR 2-3) TTR 55%	Warfarina (INR 2-3) TTR 62% (ARISTOTLE) AAS (AVERROES)	Warfarina (INR 2-3) TTR 68,4%
Análisis principal	No inferioridad	No inferioridad	No inferioridad	No inferioridad
Pacientes (n)	18.113	14.264	18.201 + 5.599	21.105
Edad (años)	71,5	73	70/71	70
Seguimiento (años)	2	1,9	1,8/1,1	2,1
CHADS (Media)	2,1	3,5	2,1/2,0	2,8
Biodisponibilidad (%)	3-7%	66%-100%	50%	62%
T <sub>max</sub> (horas)	2	2-4	3-4	1-2
Semivida (h)	12-14	5-13	9-14	5,8-10,7
Excreción renal (%)	80	66%	25%	50%
Dializable	Sí	No	No	No eficaz
Indicación	FANV + uno o más de: Ictus, AIT o ES anteriores IC ≥ clase 2 NYHA Edad ≥ 75 años DM, HTA	FANV + uno o más de: Ictus, AIT, ICC, HTA, edad ≥ 75 años DM, HTA	FANV + uno o más de: Ictus, AIT ó ES anteriores IC ≥ Clase 2 NYHA Edad ≥ 75 años DM, HTA	FANV + uno o más de: Ictus, AIT, ICC, HTA, edad ≥ 75 años DM, HTA
Dosis	110 mg/12 h (D110) 150 mg/12 h (D150)	20 mg/24 h	5 mg/12 h	60 mg/24 h
Ajuste dosis	110 mg/12 h Edad > 80 años o ACr 30-50 ml/min Tratamiento con verapamilo alto riesgo de sangrado GI	15 mg/24 h IR moderada (ACr: 30-49 ml/min) IR grave (ACr 15-29 ml/min)	2,5 mg/12 h (al menos 2 criterios) edad ≥ 80 años peso corporal ≤ 60 kg creatinina ≥ 1,5 mg/dl (133 mol/l)	30 mg/24 h (al menos un criterio) IR moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min) Peso corporal bajo ≤ 60 kg. Uso concomitante de inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol Ictus/embolismo sistémico
Objetivo primario de eficacia	Ictus/embolismo sistémico	Ictus/embolismo sistémico	Ictus/embolismo sistémico	Ictus/embolismo sistémico
Objetivo primario de seguridad	Hemorragia mayor	Hemorragia relevante	Hemorragia mayor	Hemorragia mayor
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo/excipientes Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) Hemorragia activa clínicamente significativa Lesiones o enfermedades, si supone riesgo significativo de sangrado mayor Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y dronedarona Prótesis val. cardíacas precisen trat. anticoagulante	Hipersensibilidad al principio activo/excipientes Hemorragia activa clínicamente significativa Lesión o enfermedad, si supone riesgo significativo de sangrado mayor Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C Embarazo y lactancia	Hipersensibilidad al principio activo/excipientes Sangrado activo, clínicamente significativo Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante Lesión o enfermedad, si supone riesgo significativo de sangrado mayor Hipertensión grave no controlada Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante	Hipersensibilidad al principio activo/excipientes Sangrado activo clínicamente significativo Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante Lesión o enfermedad, si supone riesgo significativo de sangrado mayor Hipertensión grave no controlada Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante Embarazo y lactancia

**Tabla 5 – Principales resultados de eficacia y seguridad de ensayos clínicos de fase III en la prevención embólica en pacientes con fibrilación auricular no valvular**

	RE-LY		ROCKET AF	ARISTOTLE	AVERROES	ENGAGE AF-TIMI48
	D110 vs. warfarina % pacientes/año RR (IC 95%)	D150 vs. warfarina % pacientes/año RR (IC 95%)	Rivaroxabán vs. warfarina % pacientes/año HR (IC 95%)	Apixabán vs. warfarina % pacientes/año HR (IC 95%)	Apixabán vs. AAS % pacientes/año HR (IC 95%)	Edoxabán 60 mg/30 mg vs. warfarina % pacientes/año HR (IC 95%)
Ictus o embolia sistémica	1,11 vs. 1,69%/año 0,91 (0,74-1,11) p < 0,001	1,53 vs. 1,69%/año 0,66 (0,53-0,82) p = 0,41	1,7 vs. 2,2%/año 0,79 (0,66-0,96) p < 0,001 <sup>a</sup> Int. tratar: 2,1 vs. 2,4%/año 0,88 (0,75-1,03) p < 0,001 <sup>b</sup>	1,27 vs 1,6%/año 0,79 (0,66-0,95) p = 0,01	1,6 vs 3,7%/año 0,45 (0,32-0,62) p < 0,001	1,2 vs 1,5%/año 0,79 (0,63-0,99) p < 0,001 1,6 vs. 1,5%/año 1,07 (0,87-1,31) p < 0,005
Ictus hemorrágico	0,12 vs. 0,38%/año 0,31 (0,17-0,56) p < 0,001	0,10 vs. 0,38%/año 0,26 (0,14-0,49) p < 0,001	—	0,24 vs. 0,47%/año 0,51 (0,35-0,75) p < 0,001	0,2 vs. 0,3%/año 0,67 (0,24-1,88) p = 0,45	0,26 vs. 0,47%/año 0,54 (0,38-0,77) p < 0,001 0,16 vs. 0,47%/año 0,33 (0,22-0,50) p < 0,001
Ictus isquémico/no especificado	1,34 vs. 1,20%/año 1,11 (0,89-1,40) p = 0,35	0,92 vs. 1,20%/año 0,76 (0,60-0,98) p = 0,03	—	0,97 vs. 1,05%/año 0,92 (0,74-1,13) p = 0,42	1,1 vs. 3,0%/año <sup>c</sup> 0,37 (0,25-0,55) p < 0,001 0,3 vs. 0,1%/año <sup>d</sup> 2,24 (0,69-7,27) p = 0,18	0,87 vs. 0,93%/año 0,94 (0,75-1,19) p < 0,001
Hemorragia mayor	2,71 vs 3,36%/año 0,80 (0,69-0,93) p = 0,003	3,11 vs. 3,36%/año 0,93 (0,81-1,07) p = 0,31	14,9 vs. 14,5%/año 1,03 (0,96-1,11) p = 0,44	2,13 vs. 3,09%/año 0,69 (0,60-0,80) p < 0,001	1,4 vs. 1,2%/año 1,13 (0,74-1,75) p = 0,57	2,75 vs. 3,43%/año 0,80 (0,71-0,91) p < 0,001 1,61 vs. 3,43%/año 0,47 (0,41-0,55) p < 0,001
Hemorragia intracraneal	0,23 vs. 0,74%/año 0,31 (0,20-0,47) p < 0,001	0,30 vs. 0,74%/año 0,40 (0,27-0,60) p < 0,001	0,49 vs. 0,74%/año 0,67 (0,47-0,93) p = 0,019	0,33 vs. 0,80%/año 0,42 (0,30-0,58) p < 0,001	0,4 vs. 0,4%/año 0,85 (0,38-1,90) p = 0,69	0,39 vs. 0,85%/año 0,47 (0,34-0,63) p < 0,001 0,26 vs. 0,85%/año 0,30 (0,21-0,43) p < 0,001
Hemorragia clínicamente relevante	—	—	11,80 vs. 11,37%/año 1,04 (0,96-1,13) p = 0,345	4,07 vs. 6,01%/año 0,68 (0,61-0,75) p < 0,001	3,1 vs. 2,7%/año 1,15 (0,86-1,54) p = 0,35	11,1 vs. 13,0%/año 0,86 (0,80-0,92) p < 0,001 8,0 vs. 13,0%/año 0,62 (0,57-0,67) p < 0,001

<sup>a</sup> Por protocolo.

<sup>b</sup> Por intención de tratar.

<sup>c</sup> Hemorrágico.

<sup>d</sup> No especificado.



del riesgo de infarto de miocardio<sup>26</sup>, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha concluido, tras el análisis de los datos de 134.000 pacientes de Medicare, que en la práctica real la incidencia de infarto de miocardio fue similar con dabigatrán y warfarina<sup>27</sup>.

En el análisis de subgrupos no existen referencias de uso en población pediátrica, y por supuesto en mujeres gestantes o durante el periodo de lactancia. Un metaanálisis de género de Pancholy et al.<sup>28</sup> sugiere un beneficio clínico neto de los NACO en comparación con la warfarina en el tratamiento de las mujeres con fibrilación auricular no valvular (FANV). Otros estudios sobre grupos de pacientes con o sin ictus-accidente isquémico transitorio (AIT) previos o insuficiencia cardíaca sintomática vinieron a corroborar, en relación con el objetivo primario de eficacia de reducción de ictus y embolia sistémica, la superioridad de D150, mientras D110, apixabán y rivaroxabán, no eran inferiores a warfarina, lo que era consistente con los resultados observados en los estudios principales previos<sup>29-31</sup>.

### Criterios de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular

Además de intentar revertir a ritmo sinusal en los casos en que esté indicado, o controlar la frecuencia cardíaca en las personas con FA persistente o permanente, la prevención de los fenómenos embólicos debe acompañar a ambas estrategias.

Los anticoagulantes clásicos por excelencia son los AVK. El tratamiento anticoagulante con AVK reduce el riesgo de ictus en un 67% y de mortalidad por todas las causas en un 26%<sup>32</sup>. Sin embargo, sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos se ven afectados de forma importante por múltiples interacciones farmacológicas y polimorfismos genéticos, así como por la ingesta de vitamina K en la dieta, lo que obliga a mantener una continua vigilancia clínica con objeto de intentar mantener el *international normalized ratio* (INR) en rango terapéutico entre 2 y 3<sup>33</sup>.

El tiempo en que los pacientes están en rango terapéutico influye en los resultados del fármaco, de tal forma que estarlo el 70% del tiempo disminuye el riesgo de ictus a la quinta parte en comparación con aquellos que solo lo están el 30% del tiempo. También decrece el riesgo de sangrado, de muerte y de infarto de miocardio<sup>34</sup>.

Dos recientes revisiones Cochrane estudian los efectos de los anticoagulantes orales en la prevención del ictus. En pacientes sin historia previa de ictus<sup>35</sup> el tratamiento con acenocumarol con INR entre 2-3 reduce los episodios de ictus y muerte en pacientes con FA no valvular. En pacientes con antecedentes de ictus los anticoagulantes orales se asociaron con un aumento significativo en el riesgo de hemorragias extracraneales graves<sup>36</sup>. En la guía de práctica clínica 2014 de la *American Heart Association* (AHA)<sup>37</sup> en pacientes con FA no valvular con ictus previo, episodio isquémico transitorio o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$  se recomiendan anticoagulantes orales: warfarina con INR 2-3 (evidencia A), dabigatrán (evidencia B), rivaroxabán (evidencia B) o apixabán (evidencia B).

### Criterios de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular y enfermedad renal crónica avanzada. Controversia

Uno de los problemas para conocer la eficacia de los anticoagulantes en pacientes con ERC es que aquellos con estadios avanzados de ERC han sido normalmente excluidos en los principales ensayos ante el importante grado de excreción renal (dabigatrán, 80%; rivaroxabán, 1/3 directamente como principio activo no modificado, así como la mitad de los 2/3 restantes, y un 25 y un 35% en los casos de apixabán y edoxabán, respectivamente).

El número de pacientes con ERC estadio 4 incluidos en los estudios RE-LY y ROCKET-AF con dabigatrán y rivaroxabán, respectivamente, es pequeño y no permite extraer conclusiones, a pesar de lo cual la FDA ha aprobado una dosis reducida de dabigatrán de 75 mg 2 veces al día basándose exclusivamente en datos farmacocinéticos y farmacodinámicos, y algunas agencias han aprobado rivaroxabán a dosis de 15 mg en esta población. Se aconsejan dosis reducidas de apixabán (2,5 mg/12 h) y edoxabán (30 mg/24 h). Podemos añadir, no obstante, que tampoco existen datos relevantes a este respecto con AVK en ERC estadio 4, a pesar de lo cual se recomienda su utilización en las guías canadienses de tratamiento de la FA.

Respecto a los pacientes con ERC estadio 5, la guía de la AHA precisa los siguientes términos:

- En pacientes con FA no valvular y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$  con aclaramiento de creatinina (Acr)  $< 15$  ml/min) o en hemodiálisis, se aconseja anticoagulación con warfarina (INR 2,0-3,0) (evidencia B).
- Respecto a los nuevos anticoagulantes orales, no se recomiendan en pacientes Acr  $< 15$  ml/min o en hemodiálisis por ausencia de evidencia en ensayos clínicos de un balance riesgo beneficio (tabla 6).

Sin embargo, la indicación de warfarina en pacientes en estadio 5 de ERC (FG  $< 15$  ml/min o diálisis) es controvertida. Olesen et al.<sup>38</sup> concluyen en favor de la anticoagulación con acenocumarol. En pacientes con FA, la ERC aumenta el riesgo de ictus, tromboembolismo y hemorragia, y la anticoagulación con warfarina, al igual que en los pacientes sin ERC, reduce el riesgo de ictus y tromboembolismo, aumentando el riesgo de sangrado. El AAS aumenta el riesgo de sangrado pero sin reducir los episodios de ictus o tromboembolismo.

Pero hay 3 publicaciones de registros amplios que concluyen que en pacientes con FA en hemodiálisis la anticoagulación con warfarina se asoció a un aumento en el riesgo de ictus<sup>39-41</sup>. Además, en pacientes en hemodiálisis anticoagulados con warfarina aumentan los riesgos de sangrado y de calcificación vascular y calcifilaxis<sup>42</sup>.

En consecuencia, se desaconseja el uso de acenocumarol en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes en diálisis con FA no valvular. De hecho, la Sociedad Europea de Cardiología, debido a la falta de evidencia, expresa lo siguiente: «la ERC puede aumentar el riesgo de tromboembolismo en la FA, aunque estos pacientes también tienen mayor riesgo de mortalidad y hemorragia y no hay estudios prospectivos»<sup>14</sup>.

**Tabla 6 – Dosis recomendadas de nuevos fármacos anticoagulantes orales (NACO) según tasas de filtrado glomerular**

NACO	Tasa de filtrado glomerular (FG)			
	> 50 ml/min	30-49 ml/min	15-29 ml/min	< 15 ml/min
Dabigatrán	150 mg/12 h <sup>a</sup>	150 mg/12 h <sup>a</sup>	— <sup>b</sup>	—
Rivaroxabán	20 mg/24 h	15 mg/24 h	15 mg/24 h <sup>c</sup> (no estudiado)	—
Apixabán	5 mg/12 h <sup>d</sup>	5 mg/12 h <sup>d</sup>	2,5 mg/12 h	—
Edoxabán	60 mg/24 h <sup>e</sup>	30 mg/24 h	30 mg/24 h	—

<sup>a</sup> En pacientes con alto riesgo de sangrado se debe considerar una reducción de la dosis a 220 mg (110 mg/12 h).

<sup>b</sup> La FDA autoriza una dosis de 75 mg/12 h para los pacientes con Acr 15-30 ml/min basándose en modelos farmacocinéticos. Las demás agencias reguladoras contraindican el dabigatrán si Acr < 30 ml/min.

<sup>c</sup> Ante los escasos datos clínicos, en pacientes con Acr 15-30 ml/min se debe usar con precaución.

<sup>d</sup> Se recomienda una reducción a dosis de 2,5 mg/12 h en pacientes con Acr 15-30 ml/min y en pacientes con creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad  $\geq 80$  años o peso corporal  $\leq 60$  kg.

<sup>e</sup> Se recomienda una reducción de dosis a 30 mg/24 h en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos: Acr 15-50 ml/min), peso corporal bajo  $\leq 60$  kg., uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.

### Comparación entre nuevos anticoagulantes orales. Criterios de elección

Hasta la fecha no se han publicado estudios en los que se lleve a cabo una comparación directa entre estos 4 NACO, por lo que resulta complicado formular opiniones sobre la superioridad de alguno de ellos. Un estudio de Schneeweiss et al.<sup>43</sup>, en el que se efectuaba la comparación indirecta entre dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, indicaba que en pacientes con un CHADS<sub>2</sub>  $\geq 3$ , D150 mg, apixabán 5 mg y rivaroxabán 20 mg resultaron estadísticamente similares en tasas de ictus y embolia sistémica, pero apixabán tenía un menor riesgo de hemorragia mayor en comparación con dabigatrán y rivaroxabán. Otro reciente metaanálisis de Fu et al.<sup>44</sup> lleva a cabo comparaciones indirectas de la seguridad y eficacia de estos 4 NACO. Comparado con D150, rivaroxabán y edoxabán 30 mg mostraron de forma significativa mayor riesgo de ictus o embolia sistémica, y rivaroxabán mayor riesgo de ictus hemorrágico. Existía mayor riesgo de ictus o embolia sistémica, cualquier AIT, ictus isquémicos y AIT incapacitante o fatal para edoxabán 30 mg en comparación con apixabán y rivaroxabán, salvo para este último en lo relativo a ictus o embolia sistémica. Apixabán, rivaroxabán y edoxabán 60 mg podrían significativamente reducir el riesgo de infarto de miocardio en comparación con D150. En relación a la variable de seguridad, los riesgos de hemorragia mayor, gastrointestinal y cualquier tipo de sangrado fueron de forma significativa mayores con rivaroxabán que con apixabán y D110, al igual que con edoxabán 60 mg frente a edoxabán 30 mg. Edoxabán 30 mg mostró reducciones significativas de hemorragia mayor frente al resto de NACO, así como frente a D150, D110 y rivaroxabán.

Ante la ausencia de estudios comparativos directos entre estos NACO, la selección de uno u otro dependerá de la percepción del médico sobre el beneficio en cada estudio, de las recomendaciones específicas aceptadas por las agencias reguladoras y, sobre todo, de las restricciones económicas (necesarias) impuestas por los diferentes organismos de financiación, incluida aquí la capacidad adquisitiva del paciente. Una reciente revisión sistemática sobre 23 estudios de Ferreira et al.<sup>45</sup> concluye que los NACO son rentables para la prevención del ictus en la FA y, sin analizar edoxabán, dada su muy reciente aprobación, parece que apixabán es el más rentable,

seguido de dabigatrán y de rivaroxabán. No obstante, dadas las limitaciones de los distintos modelos de análisis utilizados, y en tanto no se lleven a cabo estudios adicionales, estos resultados deben tomarse con la debida precaución.

### Conceptos clave

- La FA es la arritmia cardíaca crónica más frecuente, y su prevalencia en la ERC es 10-20 veces mayor que en la población general, con un aumento de la frecuencia de ictus isquémico a medida que la función renal declina.
- Los AVK reducen el riesgo de ictus y de mortalidad por todas las causas. Sin embargo, sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos se ven afectados de forma importante por múltiples interacciones farmacológicas y polimorfismos genéticos, así como por la ingesta de vitamina K en la dieta.
- Los NACO, además de un amplio margen terapéutico, poseen escasa variabilidad, un rápido inicio de acción y una vida media corta, son susceptibles de administrarse con una dosis fija sin necesidad de monitorización dadas sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, cuentan con escasas interacciones y presentan un grado variable de eliminación renal.
- En la actualidad existe un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y 3 inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), con indicaciones aprobadas para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV.
- Para aclaramientos entre 30 y 50 ml/min hay que reducir la dosis con dabigatrán (si existe alto riesgo de sangrado) y rivaroxabán, y no es necesario reducir dosis con apixabán y edoxabán. Para aclaramientos entre 15-29 ml/min, dabigatrán está contraindicado, rivaroxabán y edoxabán no precisan ajuste, mientras apixabán sí. Ninguno de los NACO está indicado para aclaramientos inferiores a 15 ml/min.
- En la actualidad existe un agente de reversión específico para dabigatrán, indicado en pacientes que precisen cirugía o con hemorragias graves. Para el resto de NACO se esperan próximamente nuevos agentes específicos de reversión.
- Los NACO son más caros que los AVK. Sin embargo, su costo tiende a disminuir ante la llegada al mercado de nuevos medicamentos. No obstante, el menor riesgo de eventos

tromboembólicos y de sangrado proporciona una alternativa rentable en comparación con los AVK.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Castillo R, Lozano T, Escolar G, Revert L, López J, Ordinas A. Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uremic patients. *Blood*. 1986;68:337-42.
- Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:29-40.
- Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schäbitz WR, Fisher M, Pavenstädt H, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:705-11.
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, et al., Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102-7.
- Lin TT, Yang YH, Liao MT, Tsai CT, Hwang JJ, Chiang FT, et al. Primary prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Kidney Int*. 2015;88:378-85.
- Expósito V, Seras M, Fernández-Fresnedo G. Oral anticoagulation in chronic kidney disease with atrial fibrillation. *Med Clin (Barc)*. 2015 21;144:452-6.
- Belmar L, de Francisco AL, Bueno L, Piñera C, Monfá E, Kislikova M, et al. Ictus en pacientes en hemodiálisis: incidencia, tiempo de aparición y factores asociados. *Nefrología*. 2014;34:347-52.
- Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, Herzog CA, Solid CA. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1166-73.
- Eckardt KU, Gillespie IA, Kronenberg F, Richards S, Stenvinkel P, Anker SD, et al., ARO Steering Committee. High cardiovascular event rates occur within the first weeks of starting hemodialysis. *Kidney Int*. 2015;88:1117-25.
- U.S. Renal Data System. USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2006.
- Vázquez E, Sánchez-Perales C, Lozano C, García-Cortés MJ, Borrego F, Guzmán M, et al. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol*. 2003;92:868-71.
- Findlay MD, Thomson PC, Fulton RL, Solbu MD, Jardine AG, Patel RK, et al. Risk factors of ischemic stroke and subsequent outcome in patients receiving hemodialysis. *Stroke*. 2015;46:2477-81.
- January CT, Wann L, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2246-80.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al., European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20.
- Wittkowsky AK. Novel oral anticoagulants and their role in clinical practice. *Pharmacotherapy*. 2011;31:1175-91.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al., for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al., for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al., for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al., ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
- Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110:453-60.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
- Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. *J Cardiol*. 2015;66:466-74.
- Douxflis J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000515.
- U.S. Food and Drug Administration [consultado 14 May 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>
- Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol*. 2014;113:485-90.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al., for the RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: A subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157-63.
- Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al., ROCKET AF Steering. Rivaroxaban compared



- with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11:315–22.
31. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012;11:503–11.
  32. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;147:590–2.
  33. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133 6 Suppl: 160S–98S.
  34. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106:968–77.
  35. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD001927.
  36. Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD000187.
  37. January CT, Wann L, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2246–80.
  38. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:625–35.
  39. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2223–33.
  40. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: Clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010;77:1098–106.
  41. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2662–8.
  42. Krüger T, Brandenburg V, Schlieper G, Marx N, Floege J. Sailing between Scylla and Charybdis: Oral long-term anticoagulation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:534–41.
  43. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:480–6.
  44. Fu W, Guo H, Guo J, Lin K, Wang H, Zhang Y, et al. Relative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation by network meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014;15:873–9.
  45. Ferreira J, Mirco A. Systematic review of cost-effectiveness analyses of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Rev Port Cardiol.* 2015;34:179–91.